

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

US 3621024
ROYAUME DE BELGIQUE 72 3 9 5 2

N° 723.952



Classification Internationale :

C 07 d / A 61 k

Brevet mis en lecture l :

16. 4. 1969

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 14 novembre 1968 à 15 h. 55

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à : Mr Hans A. NIERPER,
Sedanstrasse 21, 3, Hanover, Allemagne,
repr. par l'Office Kirkpatrick-C.T.Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Composé thérapeutiquement actif et compositions en contenant,

qu'il déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée en Grande-Bretagne le 15 novembre 1967 n° 52034/67
au nom de Mr V. Gallafent dont il est l'ayant droit.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 janvier 1969.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général.

723952

MÉMOIRE DESCRIPTIF
DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE
DE
BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

Hans Alfred NIEPER

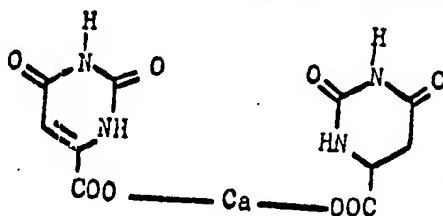
p o u r

Composé thérapeutiquement actif et compositions en
contenant.

Demande de brevet anglais n° 52034/67 du 15 novembre 1967
en faveur de V. GALLAFENT.

La présente invention concerne un nouveau composé
chimique thérapeutiquement actif, de même que des compositions
en contenant.

Suivant un de ses aspects, la présente invention pro-
cure un nouveau composé, à savoir le diorotate de calcium (qui
est le sel de calcium de l'acide orotique) de formule:



(poids moléculaire calculé pour $C_{10}H_6N_4O_4Ca = 350,28$).

MJ.CD. PDC-4

On obtient le diorotate de calcium par traitement d'une solution aqueuse d'acide orotique au moyen d'un sel de calcium soluble en milieu aqueux pris en quantité stoechiométrique. Le sel de calcium, par exemple le CaCl_2 ou $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$ est ajouté lentement sous agitation et le diorotate de calcium qui précipite est séparé par filtration. Les cristaux sont lavés à l'eau chaude, puis séchés.

On obtient une poudre cristalline blanche insipide. Le composé est peu soluble dans les solvants habituels (c'est-à-dire à raison de moins de 0,25%) et son point de fusion est supérieur à 350°C.

Suivant un autre aspect, l'invention procure de nouvelles compositions thérapeutiques comprenant le composé ci-dessus en association avec un véhicule ou diluant thérapeutiquement acceptable.

Ces compositions conviennent à diverses fins, sous les formes suivantes:

- (a) dragées, comprimés rainurés ou non ou à enrobage entérique (résistant au suc gastrique) contenant 0,100 à 0,5 g de l'agent thérapeutiquement actif; une dose journalière convenable est de 0,200 à 1 g;
- (b) suppositoires contenant 0,100 à 0,5 g de l'agent thérapeutiquement actif, de préférence dans une masse pour suppositoires très réductible; une dose journalière convenable est de 0,200 à 1 g;
- (c) solutions aqueuses stériles en ampoules (de préférence de 10 ml) pour injection intraveineuse et/ou intramusculaire contenant 10% en poids de l'agent thérapeutiquement actif; une dose journalière convenable est de 1 à 2 g;
- (d) compositions à application topique pour l'épiderme ou les muqueuses contenant 0,5 à 5% en poids de l'agent thérapeutiquement actif dans des bases pour pommade ou lotions ou

723952

solutions aqueuses résorbables, à l'état d'émulsion ou en suspension;

(e) préparations ophtalmiques telles que des collyres contenant 0,1 à 2% en poids de l'agent thérapeutiquement actif en solution aqueuse isotonique tamponnée.

Le composé sous ses diverses formes de présentation est actif pour le traitement:

- (1) de l'obésité
- (2) d'affections de l'épiderme telles que le psoriasis
- (3) d'affections inflammatoires telles que:
 - a) l'arthrite
 - b) la thrombophlébite
 - c) la rétinite
 - d) l'hépatite chronique
 - e) la cholite mucomembraneuse
- (4) de l'artériosclérose
- (5) de l'athérosclérose
- (6) des affections par auto-immunité
 - a) la sclérose en plaques
 - b) l'encéphalite diffuse
- (7) de la décalcification inflammatoire et ostéoporotique.

Les exemples d'essais cliniques ci-après illustrent l'efficacité de l'agent thérapeutiquement actif.

Essais cliniques

Cas (1) L'effet principal du traitement par le diorotate de Ca est qu'environ la moitié des patients présentent spontanément une diminution d'appétit. Environ 1/3 des patients perdent 50 à 70% de leur excès de poids. Toutefois, il s'agit dans ce cas principalement de sujets habitués à une alimentation excessive, spécialement en ce qui concerne les hydrates de carbone.

Cas (2) Psoriasis. Chez des patients recevant de l'orotate de Mg pour l'artériosclérose, on observe simultanément

une amélioration en ce qui concerne le psoriasis. Ensuite, on a traité trois patients atteints de psoriasis au moyen de diorotate de Ca. Les trois patients étaient atteints d'une forme sévère de psoriasis couvrant complètement le corps et les membres. Dans tous les cas, l'affection datait de plus de 10 ans et les résultats atteints antérieurement étaient médiocres.

L'administration journalière de 300 à 500 mg de diorotate de Ca sous forme de comprimés pris au cours des repas conduit à une amélioration stable du psoriasis. Les patients sont capables d'assumer toutes leurs activités sociales.

Durée de l'observation 12, 13 et 14 mois.

Cas (2A). Deux patientes âgées de 20 et de 42 ans étaient atteintes d'eczéma humide très étendu sur tout le corps dans un des cas et sur la tête et le dos dans l'autre. Des injections journalières de 0,5 g de diorotate de Ca ont amené une guérison clinique en 1 à 3 semaines.

Cas (3A) Arthrite. Un agent immobilier âgé de 65 ans présentait des troubles de la circulation dans les deux jambes accompagnés de nécrose sèche et humide des orteils des deux pieds. Le patient, fumeur, n'accusait pas de diabète. Ce patient avait subi auparavant un traitement très onéreux dans divers hôpitaux et cliniques universitaires, notamment un traitement d'hémorégulation des plus efficaces comprenant des insufflations d'oxygène. En outre, il avait été soumis à un traitement au moyen de Decortilen. Il souffrait en outre d'un léger rhumatisme articulaire chronique primaire et de coxarthrose. Le patient était incapable de marcher et se plaignait de perte de conscience cérébrale. sa pression artérielle était de 185/125.

Après 2 mois de traitement à raison de 1 comprimé de diorotate de Ca à 330 mg par jour, le patient pouvait courir, les nécroses ont disparu à l'exception d'une seule tache,

la température de la plante du pied a augmenté de 2°C, les symptômes cérébraux ont disparu et la pression artérielle est tombée à environ 155/80. Aucun traitement simultané au moyen d'autres médicaments n'était prescrit. Le patient est alors redevenu capable d'assumer son travail à plein-temps et son hospitalisation n'a plus été nécessaire.

Cas (3C). Deux patients âgés respectivement de 46 et 42 ans présentaient une rétinite considérée comme étant d'origine rhumatismale. Ils ont suivi un traitement, à raison de 330 mg de diorotate de Ca par jour en capsules, et la rétinite a disparu en 2 semaines, à l'exception de traces très légères.

Cas (3D). Quatre patients suivant un traitement au diorotate de Ca pour une autre affection, mais présentant accessoirement une hépatite chronique avec des symptômes cholangiques périodiques et une augmentation des indices SGOT de 50 à 85 WE. On a obtenu une amélioration nette dans tous les cas et dans trois cas, on observe au cours de plusieurs examens de contrôle une diminution sensible des indices SGOT, ce qui n'est toutefois pas le cas pour le quatrième patient.

Cas (3E). Trois patients (femmes) et un patient (homme) âgés de 35, 52, 49 et 43 ans souffraient de colite ulcéreuse et avaient suivi un traitement par l'azulfidine. L'administration journalière d'injections ultraveineuses de 0,5 g de diorotate de Ca ont conduit en 5 jours à la disparition des hémorragies intestinales et en 14 jours à la guérison clinique, au moins à la disparition de tous les symptômes.

Cas (3d). Deux patients (homme) âgés de 42 et 51 ans souffraient de néphrite chronique bien établie s'accompagnant d'albuminurie et d'une augmentation typique de la pression sanguine. L'administration de 0,5 g de diorotate de calcium par voie intraveineuse tous les deux jours a conduit en 10 jours à la normalisation de la pression sanguine et de la sédimentation dans l'urine.

Cas (4). Un homme âgé de 37 ans souffrait depuis 3 ans de fortes attaques d'angine de poitrine avec douleurs persistantes, irradiation de la douleur dans les muscles de l'épaule gauche et crispation musculaire. Ce patient avait été traité en Allemagne et dans l'Empire Britannique dans divers hôpitaux pour plusieurs affections semblables à l'infarctus. L'absorption journalière de deux comprimés de diorotate de Ca à 330 mg a conduit progressivement à la disparition pratiquement complète de l'affection et à l'absence de douleur au cours des intervalles, les attaques d'angine de poitrine s'atténuant et les intervalles devenant plus longs. Ce patient suivait un traitement simultané au moyen d'aspartate de K et de Mg. L'observation a duré 5 mois.

Cas (5). Une jeune fille âgée de 14 ans souffrait d'hypertension avec une pression de 210/135 mm Hg, et de pâleur périphérique, l'ophtalmologue ayant toutefois observé que le fond de l'oeil présentait une hypotonie artérielle malgré la pression brachiale élevée. Les ascendants paternels de la patiente avaient souffert d'affections néphrosclérotiques et les ascendants maternels d'hypertonie essentielle et avec effets rénaux secondaires.

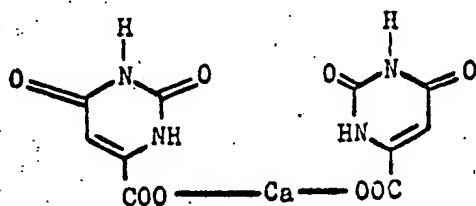
L'administration de diorotate de Ca à raison de 330 mg par voie orale quatre fois par semaine, a amené une diminution de la pression artérielle jusqu'à 135/70, l'ophtalmologue a observé une normalisation des vaisseaux du fond de l'oeil de même que des modifications des vaisseaux du "type-gestose". Après 6 mois, l'amélioration n'a accusé aucune modification.

Cas (7). Un patient ayant été hospitalisé dans diverses cliniques au cours des trois dernières années pour une décalcification arthritique a été traité au moyen de diorotate de Ca et les résultats obtenus ont été considérés comme "définitifs et spectaculaires".

Cas (7A). Un patient âgé de 49 ans souffrant d'un carcinome thyroïdien abdominal avec métastases constituait un cas remarquable. Une décalcification métabolique très douloureuse mais non métastatique se développait mais le traitement au moyen de diorotate de Ca a soulagé la douleur presque complètement en 2 jours.

RE V E N D I C A T I O N S.

1 - Le diorotate de Ca de formule:



2 - Procédé de préparation du diorotate de Ca, caractérisé en ce qu'on traite une solution aqueuse d'acide orotique au moyen d'une quantité stoechiométrique d'un sel de calcium soluble en solution aqueuse.

3 - Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le sel de calcium soluble est le chlorure de calcium ou l'acétate de calcium.

4 - Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle comprend du diorotate de Ca en association avec un diluant thérapeutiquement acceptable.

5 - Composition thérapeutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de comprimés ou de suppositoires contenant chacun 0,1 à 0,5 g de l'agent thérapeutiquement actif.

6 - Composition thérapeutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme d'une solution aqueuse stérile pour injection intraveineuse et/ou intramusculaire contenant jusqu'à 10% en poids de dior -

723952

tate de calcium.

7 - Composition thérapeutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de lotion comprenant 0,5 à 5% en poids de l'agent thérapeutiquement actif dans un milieu véhiculaire, la lotion étant une solution aqueuse résorbable, une émulsion ou une suspension.

8 - Composition thérapeutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,5 à 5% en poids de l'agent thérapeutiquement actif dans une base pour onguent.

9 - Composition thérapeutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de collyre comprenant 0,1 à 2% en poids de l'agent thérapeutiquement actif dans une solution aqueuse isotonique tamponnée.

Bruxelles, le 14 novembre 1968.

F. Pon. de Hans Alfred NIEPER.

OFFICE KIRKPATRICK-C.T. PLUCKER.

